1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Effala 8 mg apósitos adhesivos medicamentosos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada apósito adhesivo medicamentoso de 4 cm^2 contiene 8 mg de ácido 5-aminolevulínico, 2 mg por cm^2.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Apósito adhesivo medicamentoso.
Cada apósito adhesivo tiene 4 cm^2, es cuadrado, con las esquinas redondeadas, y consiste en una lámina de refuerzo del color de la piel y en una matriz autoadhesiva, cubierta por un revestimiento antiadherente que se quita antes del uso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de un solo uso para lesiones de queratosis actínica (QA) leve, con diámetro máximo de 1,8 cm, localizadas en la cara y el cuero cabelludo (áreas lampiñas).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos (incluidos ancianos)

Para el tratamiento de las lesiones de QA con una sesión de terapia fotodinámica (TFD), aplicar al paciente hasta un máximo de seis apósitos adhesivos de Effala en seis lesiones diferentes, en una sesión única de tratamiento. Si el apósito adhesivo de Effala no se pega adecuadamente a las lesiones, se puede fijar con esparadrapo.
Transcurridas cuatro horas, retirar los apósitos adhesivos de Effala y exponer las lesiones a la luz roja, mediante una fuente de luz roja de banda estrecha con un espectro de 630 ± 3 nm y una dosis de luz total de 37 J/cm² sobre la superficie lesional. Sólo deben usarse lámparas con el marcado CE, equipadas con los filtros o reflectores necesarios para minimizar la exposición al calor, a la luz azul y a la radiación UV. Es importante asegurarse de que se administra la dosis de luz correcta. La dosis de luz viene determinada por factores tales como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea y el tiempo de iluminación. Estos factores varían con el tipo de lámpara, que debe utilizarse de acuerdo con el manual del usuario correspondiente. El paciente y el operador deben seguir las instrucciones de seguridad suministradas con la fuente de luz. Durante la iluminación, el paciente y el operador deben llevar gafas protectoras que correspondan al espectro de luz de la lámpara.
Durante la iluminación, no es necesario proteger la piel no tratada alrededor de la lesión.
La respuesta de las lesiones al tratamiento debe evaluarse pasados tres meses. Si el área tratada con Effala no está libre de lesiones pasados tres meses, por favor utilice otros tratamientos para eliminar las lesiones de QA.

Niños y adolescentes

No hay experiencia en el tratamiento de pacientes de edad inferior a 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al material del apósito medicamentoso.
Falta de respuesta a TFD anteriores, con fórmulas que contenían ácido 5-aminolevulínico.
Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Effala no se recomienda para el tratamiento de mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario (ver 4.6).
Las lesiones de QA muy gruesas, rojas, escamosas y endurecidas no deben tratarse con Effala.
No hay experiencia en el tratamiento de lesiones de QA en los pacientes de piel muy morena o negra (tipos V o VI de sensibilidad cutánea al sol según Fitzpatrick).
No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento repetido de lesiones de QA con Effala.
Se debe interrumpir cualquier terapia con radiación UV antes del tratamiento. Como precaución general, debe evitarse la exposición al sol, aun estando nublado, de las áreas lesionales tratadas y de la piel circundante, durante aproximadamente 48 horas tras el tratamiento.
Debe evitarse el contacto directo de Effala con los ojos.
Effala solo debe administrarse por un profesional de enfermería u otro profesional sanitario entrenado en el uso de terapia fotodinámica, bajo la supervisión de un médico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como la hipericina puede aumentar las reacciones fototóxicas inducidas por la TFD, el tratamiento con productos que contengan hipericina (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*), debe interrumpirse dos semanas antes de la TFD con Effala.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos adecuados sobre el uso de ácido 5-aminolevulínico en embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes respecto a los efectos en el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Effala no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se sabe si el ácido 5-aminolevulínico se excreta con la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de ácido 5-aminolevulínico en animales. La lactancia debe interrumpirse durante 48 horas tras la aplicación de Effala.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno.

4.8 Reacciones adversas

a) Casi todos los pacientes (99%) experimentan reacciones adversas localizadas en el lugar de tratamiento (reacciones locales), que son atribuibles a los efectos tóxicos de la terapia fotodinámica (fototoxicidad). Durante la aplicación de Effala y antes de la iluminación del lugar del tratamiento, un 33% de los pacientes muestran reacciones locales, con mayor frecuencia prurito, quemazón y eritema. Durante la iluminación, las reacciones locales notificadas más a menudo son eritema, quemazón y dolor. Los síntomas suelen ser de intensidad leve o moderada y requieren la finalización precoz de la iluminación en un 1% de los pacientes. El enfriamiento de la zona tratada puede aliviar estos síntomas. Tras la terapia, las reacciones locales más frecuentes son prurito, eritema, formación de costras y exfoliación, que también son principalmente de intensidad leve a moderada y persisten de 1 a 2 semanas u, ocasionalmente, más tiempo.
Una reacción adversa frecuente (<10%) que no afecta al lugar de tratamiento es la cefalea.

b) En la tabla siguiente se indica la incidencia de reacciones adversas en pacientes tratados con Effala más iluminación.

Reacciones adversas que afectan al lugar de tratamiento (reacciones locales)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de aplicación	Muy frecuentes ≥ 1/10	Eritema, exfoliación, irritación, dolor, prurito, costra
	Frecuentes ≥ 1/100, < 1/10	Sangrado, descamación, secreción, molestias, erosión, hiper/hipopigmentación, edema, reacción, tumefacción, vesículas
	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Quemadura, decoloración, excoriación, inflamación, úlcera
Infecciones e infestaciones	Frecuentes ≥ 1/100, < 1/10	Pústulas
	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Infección
Reacciones adversas que no afectan al lugar de tratamiento		
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes ≥ 1/100, < 1/10	Cefalea
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Pioderma
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Distress emocional
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Decoloración cutánea
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes ≥ 1/1000, < 1/100	Aumento de la alanina aminotransferasa

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis. No obstante, las reacciones en el lugar de tratamiento pueden ser más pronunciadas si los apósitos adhesivos de Effala se aplican durante mucho más de 4 horas o si se escoge una dosis de luz mucho más alta que la recomendada de 37 J/cm².

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Sensibilizadores utilizados en la terapia fotodinámica / de radiación, código ATC: L01XD04.

Mecanismo de acción:

Tras la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico, se acumula protoporfirina IX (PPIX) intracelular en las lesiones de QA tratadas. La PPIX intracelular es un compuesto fotoactivo fluorescente y, con activación lumínica en presencia de oxígeno, se forma oxígeno singlete, que causa daños en los compartimentos celulares de las células diana expuestas a la luz, en particular en las mitocondrias.

Eficacia y seguridad clínicas

La seguridad y eficacia clínicas de Effala se compararon con las de un placebo en un ensayo clínico aleatorizado, con observador ciego, en el que se incluyó a 107 pacientes con un seguimiento de 6, 9 y 12 meses. Todos los pacientes tenían un mínimo de 3 lesiones leves a moderadas de QA en la cabeza o

en la cara. Effala se aplicó a las lesiones de QA durante 4 horas sin preparación de la lesión, tras lo que estas se iluminaron con luz roja a λ 630 ± 3 nm (37 J/cm²).

Doce semanas después del tratamiento, la desaparición clínica completa -basada en la valoración de las lesiones o de los pacientes-, tras una única sesión de terapia fotodinámica con Effala fue, estadística y significativamente más efectiva que la terapia fotodinámica con placebo. Esto se mantuvo durante el seguimiento, en el que los pacientes fueron vistos cada tres meses (tras 6, 9 y 12 meses). En un estudio abierto, aleatorizado, que incluyó a 349 pacientes, se comparó la TFD con Effala -según el mismo esquema que se describe arriba- con la crioterapia y la TFD con placebo. En este estudio, la TFD con Effala demostró su no inferioridad respecto a la crioterapia. Tras 12 semanas, en el Conjunto de Análisis Completo, el 87% de las lesiones tratadas con TFD con Effala desaparecieron, en comparación al 77% de las tratadas con crioterapia (Razón de posibilidades 1,86, IC del 95% [1,18, 2,93] y al 32% de las tratadas con TFD con placebo. Se mantuvieron las diferencias durante todo el período de seguimiento (tras 6, 9 y 12 meses). Las tasas de recurrencia de las lesiones desaparecidas, 12 meses después de la terapia, fueron 12% para la TFD con Effala y 18% para la crioterapia (Razón de posibilidades 0,627; IC del 95% [0,461, 0,854]).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de un ensayo clínico, con pacientes que presentaban queratosis actínicas de grado leve a moderado en la cabeza o en la cara, a los que se aplicó durante 4 h 8 apósitos adhesivos Effala, mostraron una Cmax corregida basal de 16,4 mcg/L y un ABC_{0-24} de 101,4 mcg•h/L de ácido 5-aminolevulínico exógeno sistémico. El Tmax fué a las 4 horas. La excreción de 5-ALA en orina durante las primeras 12 horas tras la aplicación, fue baja. La excreción máxima fue 2,06% de la dosis total, la mediana fue 1,39 %.
No se detectó PPIX en ninguna de las muestras de plasma.
En otro ensayo clínico realizado en 12 pacientes con lesiones de QA leves a moderadas en la cabeza o en la cara, se pudo demostrar que la fluorescencia específica de PPIX inducida por Effala es mayor en las lesiones de QA que en la piel normal y aumenta con la duración de la exposición a Effala. No obstante, la prolongación de la aplicación más allá de 4 horas no dio lugar a mayor fluorescencia de PPIX.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de toxicidad general y de genotoxicidad, en presencia o ausencia de fotoactivación, no indican riesgos potenciales para el hombre. No se han realizado estudios convencionales de carcinogénesis con ácido 5-aminolevulínico. Los estudios comunicados en la literatura no indican potencial carcinogénico. No se han realizado estudios sobre la función reproductora.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Apósitos adhesivos: Adhesivo acrílico sensible a la presión (poli[(2-etilhexil) acrilato-co-metilacrilato-co-ácido acrílico-co-glicidilmetacrilato])

Película de refuerzo: Polietileno pigmentado, Poliéster recubierto de aluminio vaporizado

Revestimiento antiadherente (película de tereftalato de polietileno), que se quita antes de la aplicación.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.
Usar en el plazo máximo de 3 meses tras la apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tras la apertura, conservar el apósito adhesivo en el sobre, para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

4 apósitos adhesivos medicamentosos sellados en sobres protectores, constituidos por 4 capas: papel (capa externa), polietileno de baja densidad, aluminio, copolímero de etileno (capa interna).
Estuches de 4 u 8 apósitos adhesivos medicamentosos (1 ó 2 sobres protectores).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Una vez utilizado, el parche usado debe doblarse por la mitad con el lado adhesivo hacia dentro, de forma que el adhesivo no quede expuesto, y luego desecharse con seguridad.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Agustin de Foxa, 29
28036- Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO